

И.С. Веремей, Я.В. Полевков, Т.Н. Борисевич, Н.Н. Яроцкая

## ЭТАПЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ЩЕЛОЧНОГО РАСТВОРЕНИЯ СЕРЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ «ПОЛИСУЛЬФОЛ»

Витебский государственный медицинский университет

Паразитарные заболевания, вызываемые саркоптоидными клещами, являются немаловажной проблемой в медицине и ветеринарии.

Препараты серы – одни из древнейших лекарственных средств, используемых при лечении чесотки [6]. В то же время они до сих пор не потеряли своего приоритета благодаря низкой токсичности и достаточно высокой фармакологической активности.

В литературе имеются сообщения о применении растворимых лекарственных средств на основе серы (полисульфиды) для лечения чесотки у людей. Растворимые формы серы – полисульфиды имеют ряд преимуществ по сравнению с нерастворимыми. Молекулы полисульфидов значительно легче проникают в кожу, в частности, в чесоточные ходы, чем грубодисперсные частицы серы. Терапевтическая эффективность полисульфидов выше, чем нерастворимых форм серы [1].

Однако полисульфидные противочесоточные средства (жидкость Флеминкса, раствор Попова, мази Мура, Миллиана, Ведрова-Нолле) не нашли широкого применения в основном из-за сложности, трудоемкости их приготовления и невозможности длительного хранения [1].

Нами был разработан ветеринарный акарицидный препарат на основе серы – Полисульфол, который оказался высокоэффективным, безвредным и дешевым средством, и, что особенно важно, имеющими длительный срок хранения без потери акарицидных свойств. Кроме того, мы установили параметры острой и хронической токсичности препарата Полисульфол [3, 4] и выявили некоторые кинетические закономерности разложения полисульфидной серы в процессе хранения [5]. Количественное определение действующих веществ осуществляли согласно [2, 4].

Учитывая накопленный экспериментальный материал, представляется целесообразным пересмотреть и конкретизировать этапы количественного определения активных продуктов щелочного растворения серы в лекарственном средстве Полисульфол.

Реакция кристаллической серы в щелочных растворах при нагревании сопровождается образованием следующих продуктов: полисульфид  $((S)_xS^{2-})$  тиосульфат  $(S_2O_3^{2-})$ , сульфит  $(SO_3^{2-})$  и сульфид  $(S^{2-})$  ионы. Для количественного определения веществ в растворе данного состава мы адаптировали вариант йодометрического титрования – методику Куртенакера-Воллака [2], которая основана на следующих реакциях:

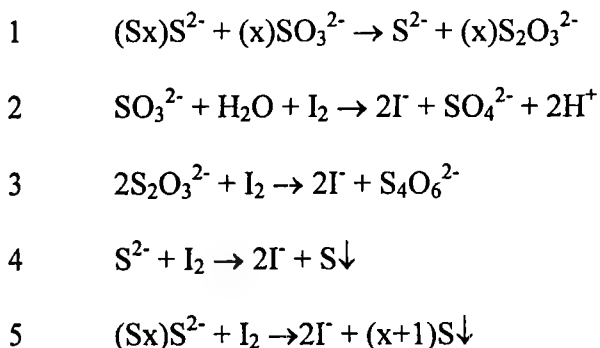


Схема анализа представлена на рис. 1. Точную навеску анализируемого раствора активных продуктов щелочного растворения серы помещали в три колбы. В колбе №1 проводили осаждение полисульфидной и сульфидной серы карбонатом цинка в присутствии

глицерина. После фильтрования в растворе остаются тиосульфатная и сульфитная сера. Фильтрат разделяли на две алиquotы и определяли вышеуказанные компоненты: сумму тиосульфатной и сульфитной серы – обратным йодометрическим титрованием ( $V_1$ , реакции №2 и 3), а тиосульфатную – после маскировки сульфит-аниона формальдегидом определяли прямым йодометрическим титрованием ( $V_2$ , реакция №2). По разнице определяли содержание сульфитной серы.

В колбу №2 прибавляли сульфит натрия, доводили водой до метки и нагревали до 60°C в течение 15 минут (конверсия полисульфидной серы в тиосульфатную – реакция №1). Сульфидную серу осаждали карбонатом цинка и в фильтрате определяли тиосульфатную серу, имеющуюся в растворе и образовавшуюся в результате реакции №1, прямым йодометрическим титрованием ( $V_3$ ). По разнице между тиосульфатной серой, определенной на предыдущем этапе, рассчитывали содержание тиосульфатной серы, образующейся в результате реакции №1, и, соответственно, полисульфидную серу.

В колбе №3 точную навеску анализируемого раствора активных продуктов щелочного растворения серы доводили до метки водой очищенной и определяли тиосульфатную, сульфитную и сульфидную серу обратным йодометрическим титрованием ( $V_4$ , реакции №2, 3, 4, 5). По разнице этого этапа с предыдущими определяли сульфидную, или, точнее, «заряженную» серу.

Мы провели количественный анализ содержания компонентов в растворе полисульфида натрия, приготовленного по прописи Богдановича Л.И. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественное содержание активных продуктов щелочного растворения серы в концентрированном растворе ( $n = 9$ ,  $P = 0,95$ ).

	Тиосульфатная сера	Сульфитная сера	Полисульфидная сера	Сульфидная сера	Общая сера
( $x \pm \Delta x$ ) %	5,62±0,06	0,168±0,029	10,85±0,08	4,32±0,03	20,96±0,06
Sr	0,013	0,232	0,009	0,009	0,004

Незначительное содержание сульфитной серы можно объяснить взаимодействием сульфита с молекулярной и полисульфидной серой в процессе приготовления раствора полисульфида (реакция №1).

Теоретическое содержание серы в растворе составило 21,18%, следовательно, абсолютное количество потерь серы в процессе получения раствора полисульфида, или количество серы, не определяемое данной методикой, составило 0,22%, а относительное – 1,05%.

Относительное значение доверительного интервала при определении сульфитной серы данной методикой ( $\Delta x/x \cdot 100$ ) составляет 17,26%, а количество сульфитной серы не превышает по абсолютному значению суммарный доверительный интервал ( $\Sigma \Delta x_i$ ) тиосульфатной, полисульфидной, и сульфидной серы, следовательно, содержанием сульфитной серы в данном случае можно пренебречь. Таким образом, методика определения активных продуктов щелочного растворения серы несколько видоизменяется.

Точные навески (1,3200 г) лекарственного средства Полисульфол помещались в мерные колбы №1, 2 и 3 ( $g_1$ ,  $g_2$  и  $g_3$ ).

В мерную колбу №1 вместимостью 25 мл помещали свежеприготовленную взвесь карбоната цинка путем прибавления 2,5 мл 0,5 М раствора карбоната натрия и 2,5 мл 0,5 М цинка ацетата, встряхивали и доводили объем до метки дистиллированной водой (осаждение сульфидной и полисульфидной серы). Полученную взвесь фильтровали. К точно отмеренной порции фильтрата (5 мл), прибавляли 10 мл 1 М раствора уксусной кислоты и 20,00 0,05 М 1/2 раствора йода. При этом происходит окисление тиосульфата йодом (реакции №2 и №3). Избыток йода оттитровывали 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания синей окраски (индикатор - крахмал).

В мерную колбу №2 вместимостью 25 мл прибавляли избыток сульфита натрия 0,31 г и колбу №2 помещали в термостат на 15 минут (конверсия полисульфидной серы в тиосульфатную – реакция №1). После охлаждения в колбу №2 добавляли свежеприготовленную взвесь карбоната цинка таким же способом, как и в колбу №1 и доводили дистиллированной водой до метки. Содержимое колбы фильтровали и к точно отмеренной порции фильтрата (5 мл), прибавляли 10 мл 1 М раствора уксусной кислоты, 5 мл формалина (для связывания сульфита) и раствор крахмала. Титровали 0,05 М 1/2 раствором йода до появления синего окрашивания (реакция №3). По разнице между тиосульфатной серой, определенной титрованием порции фильтрата колбы №1, и раствором йода, пошедшего на титрование фильтрата колбы №2, определяли количество полисульфидной серы.

В мерной колбе №3 вместимостью 25 мл объем раствора доводили до метки дистиллированной водой. К 10 мл 1 М раствора уксусной кислоты прибавляли точно отмеренный объем 0,05 М 1/2 титрованного раствора йода (20,00 мл), 5 мл раствора из мерной колбы №3 и избыток йода оттитровывали 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания синего окрашивания. По разнице определяли сульфидную серу.

Расчетные формулы приобретают вид:

для тиосульфатной серы

$$w(S_{S_2O_3^{2-}}) = \frac{C(1/2I_2) \cdot V_2}{g_1} \times \frac{M(S_{S_2O_3^{2-}}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

для полисульфидной серы

$$w(S_{PS}) = \left( \left[ \frac{C(1/2I_2) \cdot V_2}{g_2} \right] - \left[ \frac{C(1/2I_2) \cdot V_{I_2} - C(Na_2S_2O_3) \cdot V_1}{g_1} \right] \right) \times \frac{M(S_{PS}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

для сульфидной серы

$$w(S_{S^{2-}}) = C(Na_2S_2O_3) \times \left( \frac{V_1}{g_1} - \frac{V_3}{g_3} \right) \times \frac{M(S_{S^{2-}}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

для общей серы

$$w(S_{\text{общ}}) = \left( 2 \cdot C(1/2I_2) \times \left[ \frac{V_{I_2}}{g_1} + \frac{V_2}{g_2} \right] - C(Na_2S_2O_3) \times \left[ \frac{V_1}{g_1} + \frac{V_3}{g_3} \right] \right) \times \frac{M(S_{\text{общ}}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

где:

$M(SS_2O_3^{2-})$  – молярная масса эквивалента тиосульфатной серы, равная 64 г/моль (реакция 3);

$M(PS)$  – молярная масса эквивалента полисульфидной серы, равная 32 г/моль (реакция 1 и 3);

$M(SS^{2-})$  – молярная масса эквивалента сульфидной серы, равная 16 г/моль (реакция 4);

$M(SS_{\text{общ}})$  – молярная масса эквивалента общей серы, равная 16 г/моль (реакция 3, 4, 5).

Данные по содержанию активных продуктов щелочного растворения серы в лекарственном средстве Полисульфол без (1) и с (2) учетом сульфитной серы представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание активных продуктов щелочного растворения серы в лекарственном средстве Полисульфол (n = 9, P = 0.95)

Группы	Тиосульфатная сера ( $x \pm \Delta x$ ) %	Сульфитная сера ( $x \pm \Delta x$ ) %	Полисульфидная сера ( $x \pm \Delta x$ ) %	Сульфидная сера ( $x \pm \Delta x$ ) %	Общая сера ( $x \pm \Delta x$ ) %
1	1,39±0,07		2,52±0,04	1,14±0,11	5,06±0,11
2	1,31±0,06	0,021±0,006	2,57±0,03	1,14±0,11	5,03±0,11

Метрологические характеристики методик определения тиосульфатной и полисульфидной серы методом обратного и прямого титрования представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 3

Метрологические характеристики методик определения тиосульфатной серы препарата Полисульфол

Обратным титрованием	Прямым титрованием
$n = 9, f = 8, t(95\%, 16) = 2,13, F = 6,03$	
$x_1 \pm \Delta x_1 = 1,39 \pm 0,07$ $s_1^2 = 0,0082$ $s_1 = 0,091$ $\Delta x_1 = 0,07$ $\varepsilon = 5,11$ $Sr = 0,07$	$x_2 \pm \Delta x_2 = 1,31 \pm 0,06$ $s_2^2 = 0,0052$ $s_2 = 0,075$ $\Delta x_2 = 0,06$ $\varepsilon = 4,54$ $Sr = 0,06$
$F_{расч} = 1,58, t_{расч} = 2,26$	

Таблица 4

Метрологические характеристики методик определения полисульфидной серы лекарственного средства Полисульфол

Обратным титрованием	Прямым титрованием
$n = 9, f = 8, t(95\%, 16) = 2,13, F = 6,03$	
$x_1 \pm \Delta x_1 = 2,52 \pm 0,07$ $s_1^2 = 0,0020$ $s_1 = 0,091$ $\Delta x_1 = 0,07$ $\varepsilon = 2,83$ $Sr = 0,04$	$x_2 \pm \Delta x_2 = 2,56 \pm 0,06$ $s_2^2 = 0,0014$ $s_2 = 0,076$ $\Delta x_2 = 0,06$ $\varepsilon = 2,32$ $Sr = 0,03$
$F_{расч} = 1,58, t_{расч} = 2,25$	

Как видно из данных таблиц методики адекватны по воспроизводимости ( $F_{расч} < F$ ), однако средние значения достоверно отличаются ( $t_{расч} = 2,26 > t = 2,13$  для тиосульфатной серы и  $t_{расч} = 2,25 > t = 2,13$ ). Для проверки факта отягощения одного из вариантов определения тиосульфатной серы систематической ошибкой использован метод «введено-найденно». Для этого готовили 0,2 М раствор тиосульфата натрия, молярную концентрацию которого подтверждали с помощью дихромата калия. В мерную колбу №1 вместимостью 25 мл помещали 10,31 (точная навеска) г приготовленного раствора тиосульфата натрия и далее поступали как указано выше. Результаты данных исследований приведены в таблице 5.

Таблица 5

Метрологические характеристики метода «введено-найденно» при определении тиосульфатной серы лекарственного средства Полисульфол

Обратным титрованием	Прямым титрованием
$n = 9, f = 8, t(95\%, 8) = 2,13$	
$x_1 \pm \Delta x_1 = 5,00$ $s_1^2 = 0,0054$ $s_1 = 0,074$ $\Delta x_1 = 0,06$ $\varepsilon = 1,16$ $t_{1расч} = 0,12$ $Sr = 0,01$	$x_2 \pm \Delta x_2 = 4,92$ $s_2^2 = 0,0098$ $s_2 = 0,099$ $\Delta x_2 = 0,08$ $\varepsilon = 1,59$ $t_{2расч} = 2,38$ $Sr = 0,02$
$\mu = 5,00, F_{расч} = 1,81, t_{расч}(95\%, 8) = 2,36$	

Таким образом, методика определения тиосульфатной серы прямым титрованием отягощена систематической ошибкой. Следовательно, для количественного определения тиосульфатной серы использовали методику обратного титрования.

Этот вариант методики далее использовали для определения особенностей разложения и стабилизации полисульфидной серы.

Учитывая основополагающую роль полисульфида натрия в акарицидном действии лекарственного средства, а также кинетические особенности разложения полисульфидной серы [5], для контроля качества препарата Полисульфол в условиях целесообразно привести следующий вариант расчета результатов йодометрического титрования:

для полисульфидной серы

$$w(S_{PS}) = \left( \left[ \frac{C(1/2I_2) \cdot V_2}{g_2} \right] - \left[ \frac{C(1/2I_2) \cdot V_{I_2} - C(Na_2S_2O_3) \cdot V_1}{g_1} \right] \right) \times \frac{M(S_{PS}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

для общей серы

$$w(S_{\text{общ}}) = \left( 2 \cdot C(1/2I_2) \times \left[ \frac{V_{I_2}}{g_1} + \frac{V_2}{g_2} \right] - C(Na_2S_2O_3) \times \left[ \frac{V_1}{g_1} + \frac{V_3}{g_3} \right] \right) \times \frac{M(S_{\text{общ}}) \cdot V_K \cdot 100}{1000 \cdot V_p}$$

т.е. учитывать только полисульфидную и общую серу.

### ВЫВОДЫ

1. Для количественной оценки активных продуктов щелочного растворения серы в концентрированном растворе полисульфида натрия и препарате «Полисульфол» можно использовать адаптированный вариант йодометрического титрования – Куртенакера-Воллака [4].
2. При количественном определении тиосульфатной серы необходимо использовать обратное титрование ( $t_{\text{рас}} = 0,12$ ).
3. Для контроля качества препарата «Полисульфол» рекомендуется учитывать только полисульфидную и общую серу.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданович Л.И., Конча А.И. Лечение больных чесоткой полисульфидным линиментом. Методические рекомендации. - Витебск, 1972.
2. Бусев А.И., Симонова Л.Н. Аналитическая химия серы. - М., 1975. - 272 с.
3. Веремей И.С. Определение острой токсичности препарата «Полисульфол». // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ. - Витебск, 2003. - С. 214-216.
4. Веремей И.С., Полевков Я.В. Количественное определение компонентов раствора полисульфида натрия. - Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. - Витебск, 2002. - С. 478-481.
5. Веремей И.С., Горбатов В.В., Полевков Я.В. Кинетические особенности разрушения полисульфидной серы при высоких значениях pH // Вестник фармации. - Витебск, 2004. - №3. - С. 52-58.
6. Watson W.N.B. Scabies, sulfur and Scotsmen. // Pharm-J (Pharmaceutical-Journal), 1971. - V. 207(Aug 14). - P. 141-142.

### SUMMARY

*I.S.Veremey, Ya.V.Polevkov, T.N.Borisevich, N.N.Yarotskaya*

### DEGREES OF QUANTITATIVE EVALUATION OF ACTIVE PRODUCTS OF SULPHUR ALKALINE DILUTION IN THE MEDICINAL PREPARATION "POLYSULPHOL"

In this article stages of quantitative determination of active alkaline dissolution of sulfur products in drug "Polysulfol" are detail considered. It was established, that is necessary to use back titration for determination of hyposulfite sulfur.

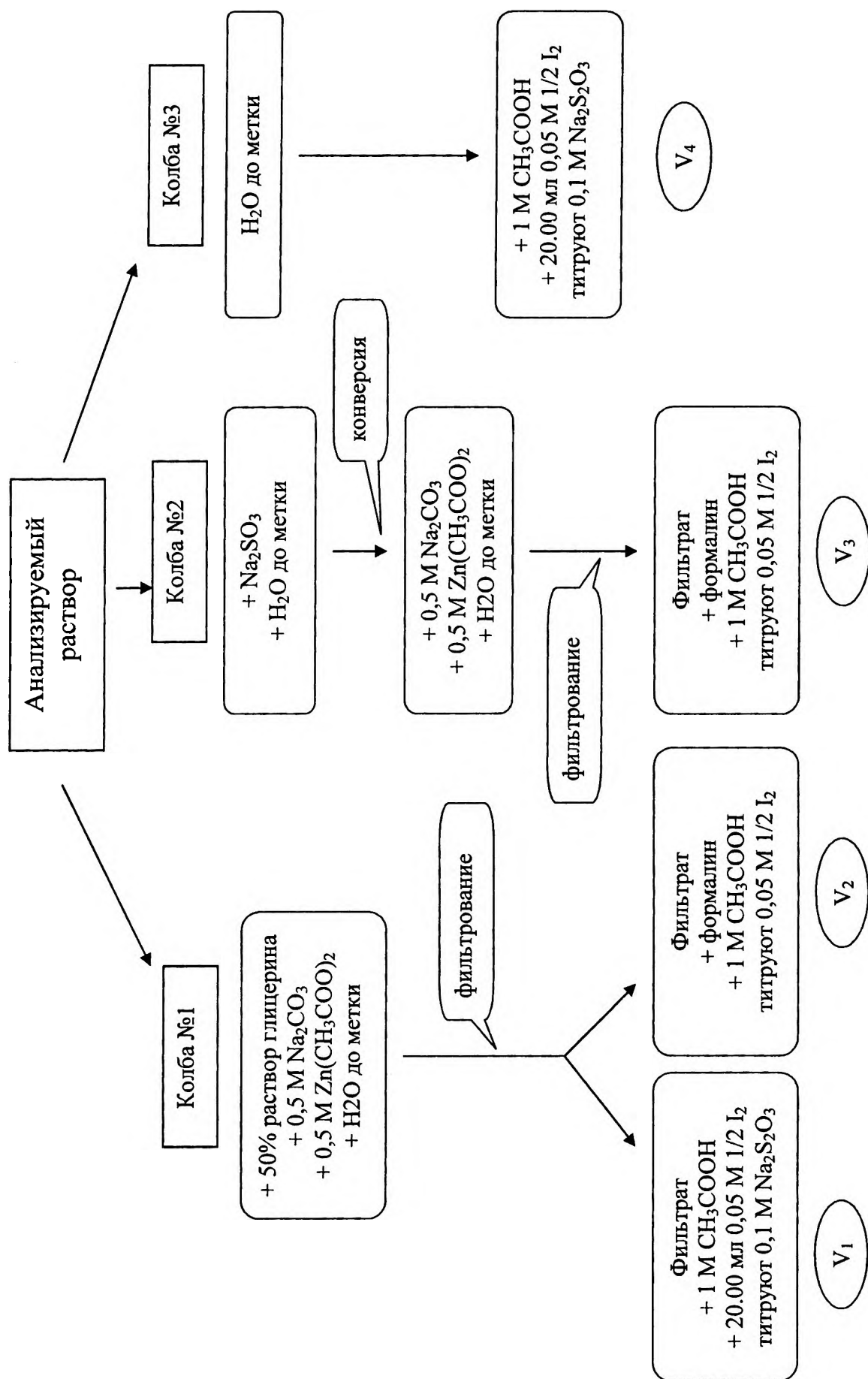


Рис. 1 Схема адаптированного варианта йодометрического определения активных продуктов щелочного раствора серы в концентрированном растворе полисульфида натрия и препарате «Полисульфол»